

alpha -AMINO SULFONYL HYDROXAMIC ACIDS AS MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS

Publication number: JP2001503400T

Publication date: 2001-03-13

Inventor:

Applicant:

Classification:

- International: A61K31/405; A61K31/18; A61P1/02; A61P1/04; A61P19/00; A61P27/02; A61P35/00; A61P43/00; C07C311/06; C07C311/19; C07C311/29; C07D209/20; A61K31/403; A61K31/18; A61P1/00; A61P19/00; A61P27/00; A61P35/00; A61P43/00; C07C311/00; C07D209/00; (IPC1-7): C07C311/06; A61K31/18; A61P1/02; A61P19/00; A61P27/02; A61P35/00; C07C311/19; C07D209/20

- European: C07C311/19; C07C311/29; C07D209/20

Application number: JP19980519424T 19971020

Priority number(s): US19960029585P 19961022; WO1997US18235 19971020

Also published as:

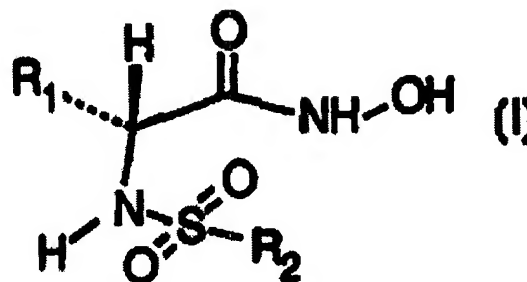
WO9817645 (A1)
EP0934267 (A1)
EP0934267 (A0)
EP0934267 (B1)
ES2171905T (T3)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP2001503400T

Abstract of corresponding document: **WO9817645**

A compound of formula (I) or pharmaceutical acceptable salts thereof, wherein R1 is isopropyl, 2-methylbut-2-yl, phenyl, benzyl, or 1H-indol-3ylmethyl; R2 is n-octyl, phenyl, or phenyl substituted with methoxy, fluoro, or bromo, are matrix metalloproteinase inhibitors.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2001-503400
(P2001-503400A)

(43) 公表日 平成13年3月13日 (2001.3.13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 311/06		C 0 7 C 311/06	
A 6 1 K 31/18		A 6 1 K 31/18	
	31/405		31/405
A 6 1 P 1/02		A 6 1 P 1/02	
	1/04		1/04
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 27 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平10-519424
 (86) (22) 出願日 平成9年10月20日 (1997. 10. 20)
 (85) 翻訳文提出日 平成11年4月14日 (1999. 4. 14)
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 7 / 1 8 2 3 5
 (87) 国際公開番号 W O 9 8 / 1 7 6 4 5
 (87) 国際公開日 平成10年4月30日 (1998. 4. 30)
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 0 2 9 , 5 8 5
 (32) 優先日 平成8年10月22日 (1996. 10. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

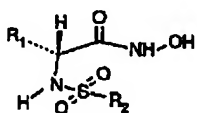
(71) 出願人 ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー
 アメリカ合衆国49001ミシガン州カラマズー、ヘンリエッタ・ストリート301番
 (72) 発明者 ウォーベホスキー、マーサ・エイ
 アメリカ合衆国49024ミシガン州ボーティジ、カリー・レイン7600番
 (72) 発明者 ミッチェル、マーク・エイ
 アメリカ合衆国49008ミシガン州カラマズー、ドーバー・ロード1628番
 (74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤としての α -アミノスルホニルヒドロキサム酸類

(57) 【要約】

式 I :

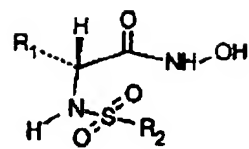


I

[式中、R₁は、イソプロピル、2-メチルブト-2イル、フェニル、ベンジルまたは1 H-インドール-3イルメチル；R₂は、n-オクチル、フェニルまたはメトキシ、フルオロまたはプロモで置換されたフェニルである] で示される化合物またはその医薬上許容される塩は、マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤である。

【特許請求の範囲】

1. 式 I :



I

[式中、R₁は、

- a) イソプロピル、
- b) 2-メチルブト-2-イル、
- c) フェニル、
- d) ベンジル、または
- e) 1 H-インドール-3イルメチル ; および

R₂は、

- a) n-オクチル、
- b) フェニル、または
- c) メトキシ、フルオロまたはブロモで置換されたフェニルである]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

2. R₁がイソプロピル、2-メチルブト-2イル、1 H-インドール-3イルメチル、フェニルおよびベンジルよりなる群から選択される請求項 1 記載の化合物。

3. R₂がn-オクチル、フェニル、p-メトキシフェニル、p-フルオロフェニルおよびp-ブロモフェニルよりなる群から選択される請求項 1 記載の化合物。

4. a. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)プロパンアミド、

b. N-ヒドロキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミド、

c. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-フルオロベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミド、

d. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-フェニ

- ル-プロパンアミド、
- e. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-ブロモベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミド、
 - f. N-ヒドロキシ-2(R)-[(n-オクチルスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミド、
 - g. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-2-フェニルアセトアミド、
 - h. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミド、
 - i. N-ヒドロキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミド、または
 - j. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチルペンタンアミドである請求項1記載の化合物。
5. 請求項1記載の化合物の有効量をそれを必要とする患者に投与することの特徴とする過剰なマトリックス・メタロプロテイナーゼを阻害する方法。
6. マトリックス・メタロプロテイナーゼがストロメライシン、コラゲナーゼおよびゼラチナーゼよりなる請求項5記載の方法。
7. 請求項1記載の化合物の有効量をそれを必要とする患者に投与することの特徴とする結合組織退化を含む疾患に病むまたは感受性のあるヒトの治療方法。

8. 結合組織退化に関連する疾患が変形性関節症、慢性関節リウマチ、腐敗性関節炎、骨粗鬆症のごとき骨減少症、腫瘍転移（侵襲性および増殖性）、歯根膜炎、歯肉炎、角膜潰瘍形成、表皮性潰瘍形成または胃潰瘍形成である請求項7記載の方法。

9. 請求項1記載の化合物の有効量を医薬組成物中にて経口的、非経口的または局所的に投与する請求項5記載の方法。

10. 請求項1記載の化合物の有効量を医薬組成物中にて経口的、非経口的または局所的に投与する請求項7記載の方法。

11. 該化合物が約0.1ないし約100mg/kg体重/日の量で投与される請

求項 5 または 7 記載の方法。

1 2. 過剰なマトリックス・メタロプロテイナーゼを阻害するのに有効な請求項

1 記載の化合物の有効量および医薬上許容される担体よりなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤としての

α -アミノスルホニルヒドロキサム酸類

発明の分野

本発明は、治療上有効な α -アミノスルホニルヒドロキサム酸類、それらを含む有する医薬組成物およびかかる化合物を用いる方法に関する。詳細には、本発明の化合物は、組織退化にかかわるマトリックス・メタロプロテイナーゼの阻害剤である。

発明の背景

結合組織統合性の喪失は、変形性関節症、慢性関節リウマチ、腐敗性関節炎、骨粗鬆症のごとき骨減少症、腫瘍転移（侵襲性および増殖性）、歯根膜炎、歯肉炎、角膜潰瘍形成、皮膚潰瘍形成、胃潰瘍形成および結合組織退化に関連する他の疾患を含む多くの疾病過程において生じる。先進世界では、これらの疾患が高率で発生するとも言えども、惹起する組織損傷を防ぐ治療法はない。コントロールできない結合マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)活性が損傷の原因であり、それゆえにこれらの酵素阻害が治療的介入のための標的となってきたことをかなりの系統の科学的証拠が示している。(Matrisian, L.M., Bases, Vol. 14, pp 445-463 (1992); Emonard, H.ら, Cellular and Molecular Biology, Vol. 36, pp 131-153 (1990); Docherty, A. J. P.ら, Annals of the Rheumatic, Vol. 49, pp 469-479 (1990) 参照)。

ヒドロキサム酸誘導体は、既知の治療上有効なMMP阻害剤のクラスであり、種々のヒドロキサム酸誘導体を開示する多数の文献が当該分野においてある。本発明は、アミノ窒素の水素が非飽和であって、 α -炭素位に側鎖がある α -アミノスルホニルヒドロキサム酸類を提供する。本発明の化合物は、マトリックス・メタロプロテイナーゼ族からの種々の酵素、優位にはゼラチナーゼを阻害することにおいて、予

期しない優れた活性を有し、ゆえに骨粗鬆症、腫瘍転移（侵襲および増殖）、歯根膜炎、歯肉炎、角膜潰瘍形成、皮膚潰瘍形成、胃潰瘍形成、炎症、および結合組織退化に関連する他の疾患のごときマトリックス・メタロ・エンドプロテイナーゼ疾患の治療に有用である。

情報の開示

以下の特許公開は、マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤としてスルホンアミドヒドロキサム酸類を開示する。

欧州特許公開 0,606,046 A1 は、マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤として有用なアリールスルホンアミド置換ヒドロキサム酸類を開示する。

国際公開 WO 95/35275 および WO 95/35276 は、マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤として有用なヒドロキサム酸類およびカルボン酸誘導体を開示する。

国際公開 WO 96/40101 A1 は、癌および腫瘍性脈管形成の治療においてアリールスルホンアミド置換ヒドロキサム酸類の新しい使用を開示する。

国際公開 WO 96/27583 A1 は、メタロプロテイナーゼ阻害剤として有用な酪酸のアリールスルホンアミド N-ヒドロキサム酸誘導体を開示する。

国際公開 WO 96/33172 A1 は、マトリックス・メタロプロテイナーゼおよび TNF 阻害剤としてアリールスルホンヒドロキサム酸誘導体を開示する。

国際公開 WO 97/20824 は、メタロプロテイナーゼ阻害剤としてベンゼンスルホンヒドロキサム酸類を開示する。

国際公開 WO 97/18194 A1 は、メタロプロテイナーゼ阻害剤として環状および複素環状 N-置換 α -イミノヒドロキサム酸およびカルボン酸類を開示する。

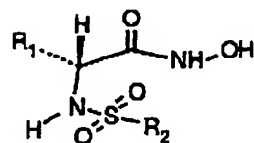
欧州特許公開 757984 A1 は、リウマチ疾患の治療に有用なゼラチナーゼ阻害剤としてヒドロキサム酸誘導体を開示する。

欧州特許公開 757037 A2 は、マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤として有用なアリールスルホンアミドアミノ酸誘導体を開示する。

MacPherson, L. J.ら、J. Med. Chem. Vol. 40、p p 2525-2523、(1997)は、マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤としての先導的なヒドロキサム酸類の構造活性相関を開示する。

発明の概要

本発明は、式 I :



I

[式中、 R_1 は、イソプロピル、2-メチルブト-2-イル、フェニル、ベンジルまたは1 H-インドール-3-イル-メチル；および R_2 は、n-オクチル、フェニルまたはメトキシ、フルオロまたはプロモで置換されたフェニルである]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。

本発明の当該化合物は、マトリックス・メタロプロテイナーゼ族からの種々の酵素、優位にはゼラチナーゼを阻害し、ゆえに結合組織退化に関連する疾患の予防剤および治療剤として有用である。

発明の詳細な記載

本発明の目的に関して、「医薬上許容される塩」なる用語は、本発明の化合物を投与するための有用な塩類をいい、これらは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、メシラート、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、2-ヒドロキエチルスルホン酸塩、フマル酸塩等を含む。これらの塩は水素化型であってもよい。本発明のいくつかの化合物は、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩のごとき金属塩を形成することもでき、これらは、「医薬上許容される塩」なる語に等しい。

本発明の化合物は、伝統的手法に従ってそれらの塩に転化できる。

R_1 置換基は、イソプロピル、2-メチルブト-2イル、フェニル、ベンジルまたは1 H-インドール-3イルメチルである。

R₂置換基は、n-オクチル、フェニル、p-メトキシフェニル、p-フルオロフェニルまたはブロモフェニルである。

本発明の式 I の化合物は、アミノ酸の α 位置にてキラル中心を含み、2 種のエナンチオマーまたは両者のラセミ混合物が存在する。本発明は、カーン-インゴールド-プレログ命名システム下、R-配置を有する化合物に関する。

本発明の化合物は、以下を含む：

- a. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)プロパンアミド、
- b. N-ヒドロキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミド、
- c. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-フルオロベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミド、
- d. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-フェニル-プロパンアミド、
- e. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-ブロモベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミド、
- f. N-ヒドロキシ-2(R)-[(n-オクチルスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミド、
- g. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-2-フェニルアセトアミド、
- h. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミド、
- i. N-ヒドロキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミド、または
- J. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3,3-

ジメチルペンタンアミド。

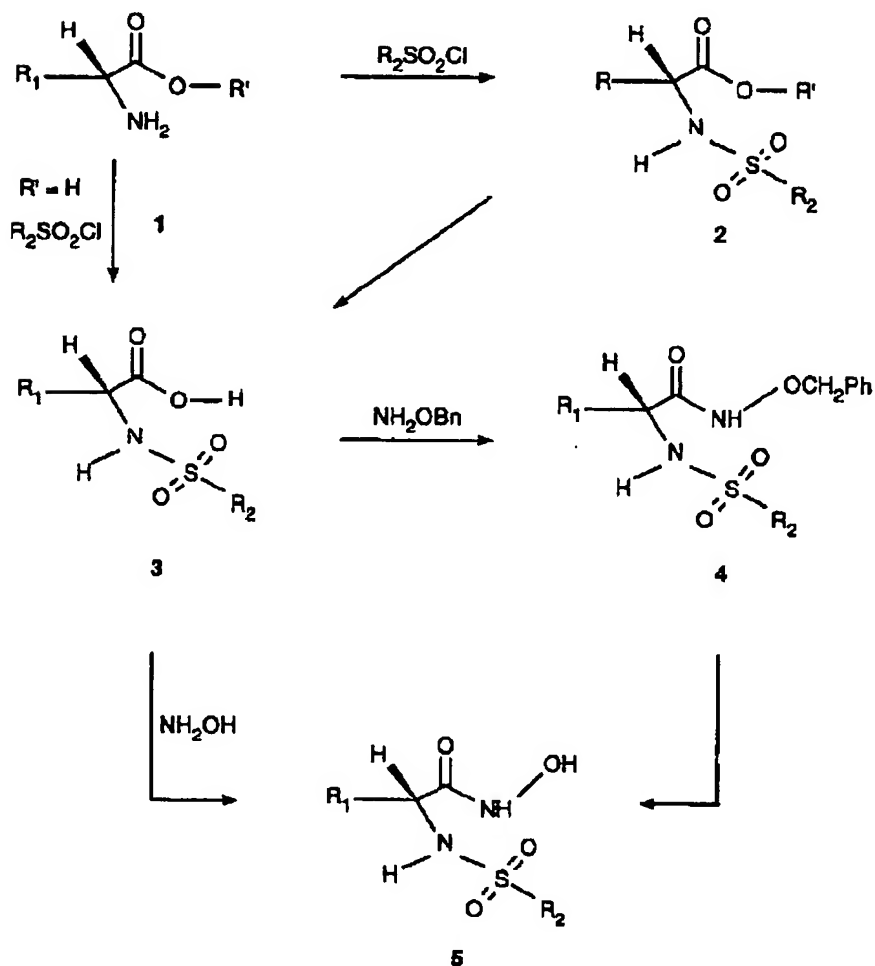
本発明の化合物は、下記に記載されたプロセスに従って調製できる。

反応図式 I において、R₁およびR₂は、先に定義のごとき基であり；R' は、

水素または低級アルキルまたは(非)置換フェニルのいずれかである。

構造 1 は、第 3 級アミンまたはピリジンのごとき適当な塩基の存在においてスルホン化して、直接的にスルホンアミド 2 または 3 を与える。反応は、反応に不利に影響しない溶媒中で行うこともできる（例えば、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはその混合液）。本発明において、出発のアミノ酸またはエステルの全ては、商業的に入手可能か、またはよく知られた反応を利用して有機化学分野における当業者によって容易に調製することもできる。化合物 2 からカルボン酸塩 3 への酸化は、酸性または塩基性条件のいずれかの下、効率よく生じる。ヒドロキシルアミンとのカルボン酸塩 3 の直接的カップリングは、所望のヒドロキサム酸塩 5 を提供する。

反応図式 I



この反応において、一般的にシリカゲルのクロマトグラフィーを使用して、ヒドロキサム酸塩を精製する。あるいは、カルボン酸塩 3 を O-ベンジルヒドロキシアミンと反応させる。この反応は、有機溶媒中により多く溶解するカップリング生成物 4 を提供し、従って容易に単離される。当業者によく知られた手法によってベンジル基の水添分解は、化合物 5 を与える。

本発明の医薬組成物は、本発明の式 I の化合物を、標準的および伝統的な技術を使用して固体または液体の薬理学上許容される担体、および所望により、薬理学上許容される添加物および賦形剤と組み合わせることによって調製することもできる。固形型組成物は、粉末、錠剤、分散性顆粒剤、カプセルおよび坐剤を含む。固形担体

は、希釈剤、矯味剤、安定化剤、潤沢剤、懸濁化剤、結合剤、錠剤崩壊剤および被包剤として機能もできる少なくとも一つの物質であることができる。不活性固体担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、セルロース物質、低溶融性ワックス、ココア脂等を含む。液体型組成物は、溶液、懸濁液および乳液を含む。例えば、所望により伝統的な着色剤、香料、安定化剤、濃化剤を含有する水、水-プロピレングリコールおよび水-ポリプロピレングリコール系中に溶解する本発明の化合物の溶液を提供することもできる。

医薬組成物は、伝統的な技術を使用することによって提供される。好ましくは、当該組成物は活性成分、すなわち本発明によれば式 I の化合物の有効量を含有する単位投薬形態である。

医薬組成物およびその単位投薬形態において、活性成分、すなわち本発明によれば式 I の化合物であるが、の量は、詳細な適用方法、特定の化合物の効力および所望の濃度に広範に依存して変化または適合することもできる。一般的に、活性成分の量は組成物の重量により 0.5 % ないし 90 % の間の範囲にわたるであろう。

結合組織退化を含む、またはコラゲナーゼ、ストロメライシンおよびゼラチナーゼを含有するマトリックスメタロプロテアーゼ族からの種々の酵素を阻害する

疾患に病むまたは感受性のある患者の治療のための治療的使用において、ある濃度、すなわちかくのごとき酵素を阻害する効果のあるであろう治療を受ける患者において、活性成分の量または血中レベルを獲得および維持する用量で、当該化合物またはその医薬組成物は、経口的、非経口的および／または局所的に投与されるであろう。一般的に、活性成分の有効量は約0.1ないし100mg/kgの範囲にあるであろう。投与形態は、患者の要求、治療される結合組織退化の重篤度、および用いられた特定の化合物に依存して変更することもできると理解される。また、初期投与投薬量を迅速に所望の血中レベルに達するため上限レベルを超えて増加させ、または初期用量を最適条件よりも少なくし、毎日投薬量を詳細な状態に依存して治療経過の間に累進的に増加できることも理解されている。また、もし所望されるなら、毎日投薬量は、投与について多重用量に分割、例えば1日に2ないし4回にすること

もできる。

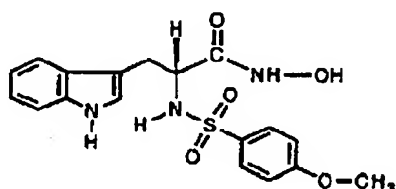
本発明の化合物は、マトリックスメタロプロテアーゼ族、優位にはゼラチナーゼからの種々の酵素を阻害し、ゆえに変形性関節症、慢性関節リウマチ、腐敗性関節炎、骨粗鬆症のごとき骨減少症、腫瘍転移（侵襲性および増殖性）、歯根膜炎、歯肉炎、角膜潰瘍形成、皮膚潰瘍形成、胃潰瘍形成、マトリックスメタロプロテアーゼ、優位にはコラゲナーゼからの種々の酵素および結合組織退化に関連する他の疾患のごときマトリックスメタロエンドプロテイナーゼ疾患の治療に有用である。かかる疾患および状態は、通常の熟練の医師によってよく知られ、容易く診断される。

非経口的投与のための医薬組成物は、医薬上許容される液体担体、例えば注射用水および約3.5～6のpHを有する適当な緩衝等張液のごとき薬理学上許容される液体担体中に溶解した可溶性塩（酸付加塩または塩基塩）として、式Iに従う当該化合物の医薬上許容される量を一般に含有するであろう。適当な緩衝剤は、例えばオルトリン酸三ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、N-メチルグルカミン、L(+)-リジンおよびL(+)-アルギニン、少数の指定物を含む。式Iに従う化合物は、約1mg/mlないし約400mg/mlの範囲にお

いて、薬理学的に許容される注射濃度を提供するのに十分な量の担体中に一般的に溶解されるであろう。得られた液体医薬組成物は、投薬量の前記記載の阻害有効量を得るように投与されるであろう。本発明に従う式 I の化合物は、固形および液体投薬形態で経口的に有利に投与される。

本発明の当該化合物およびそれらの方法は、以下の実施例との結び付きにおいてよりよく理解され、それは、本発明の図示を意図したもので、本発明の範囲を限定するものではない。

実施例 1 N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)-アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミドの調製



工程 1 2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパン酸メチルエステルの調製

窒素雰囲気下、磁気的に攪拌および氷浴中で冷却した塩化メチレンの 40 ml 中の D-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (4 mmol) の懸濁液に、NMM の 8 mmol および 4-メトキシベンゼンスルホニルクロリドの 4 mmol を添加する。混合液を一晩窒素雰囲気温度までもどす。酢酸エチルで希釈し、10% HCl 水溶液で 2 回洗浄し、引き続いて水、1 M 炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄する。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、m. p. 120–122℃ の白色固体の 1.05 g (65%) を与える。

工程 2 2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパン酸の調製

エタノールの 15 ml 中に懸濁した 2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパン酸メチルエステルの 1.3 mmol に、2.5 M 水酸化ナトリウム水溶液を添加する。固体懸濁物を溶解し、窒素雰囲気温度にて一晩攪拌させる。混合液を 10% HCl 水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出する。

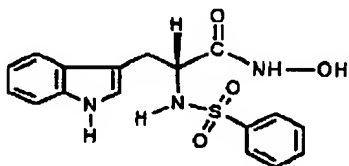
有機相をブラインで洗浄し、流酸ナトリウムで乾燥する。それを濃縮して白色固体の0.45g(93%)を与える。

工程3 N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミドの調製

窒素雰囲気下、氷浴中で冷却した塩化メチレンの6mlおよびDMFの1ml中の2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパン酸(0.67mmol)に、HOBTの0.83mmol、EDCの0.72mmolおよびNMMの0.73mmolを添加する。混合液を1時間搅拌させる。小試験管中で、DMFの1ml中のヒドロキシルアミン塩酸塩の1mmolおよびNMMの0.9m

molを搅拌し、純粋な懸濁液を形成し、次いでカルボジイミド反応混合液に導入する。混合液を一晩雰囲気温度にもどす。10%HCl水溶液および酢酸エチルの各々50mlで希釈する。有機相を10%HCl、1M炭酸水素ナトリウムで2回およびブラインで洗浄する。それを硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮および塩化メチレン中の30%アセトンおよび1%酢酸で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付す。ヒドロキサム酸生成物を含有する画分を貯蔵および濃縮して、白色固体の135mg(52%)を与える。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.75、10.6、8.79、7.91、7.46、7.24、6.99、6.97、6.87、6.82、3.76、3.72、2.91、2.64。MS(FAB)m/z 779、390、389、329、130。IR(mul)cm⁻¹3324、2925、1665、1595、1497、1458、1261、1157。[α]_D=+66°(0.62、エタノール)。

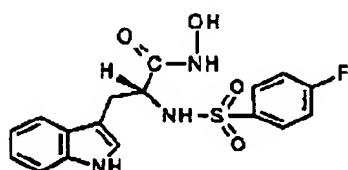
実施例2 N-ヒドロキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3インドリル)-プロパンアミドの調製



実施例 1 (工程 1～3) に概説した一般的手法に従い、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドで出発する以外は重要でない変形を施し、白色固体として表題化合物を得る。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.8、10.6、8.79、8.13、7.59–7.22、7.03–6.86、3.79、2.93、2.64。MS (EI) m/z : 359、202、157、130。 $[\alpha]_D^{25} = +38^\circ$ (1.75、エタノール)。

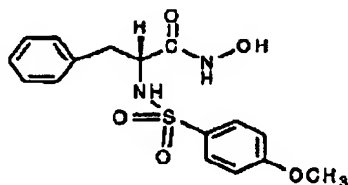
実施例 3 N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-フルオロベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミドの調製



実施例 1 (工程 1～3) に概説した一般的手法に従い、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドで出発する以外は重要でない変形を施し、表題化合物を得る。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.8、10.7、8.90、8.25、7.56–7.6、7.38、7.31、7.00–7.14、6.96、3.86、2.76–2.10。MS (FAB) m/z : 378、378、147、130、73、69、58、57、55、43、41。

実施例 4 N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-フェニル-プロパンアミドの調製

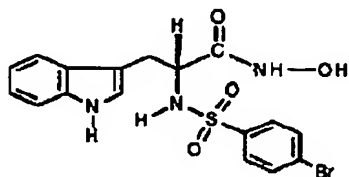


実施例 1 (工程 1～3) に概説した一般的手法に従い、D-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩で出発する以外は重要でない変形を施し、白色固体として表題化合物を得る。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.7、8.88、8.05、7.56、7.21

-7.23、7.09-7.11、6.98、3.86、3.793.82、2.56-2.85。MS(FAB)m/z: 351、290、236、123、75、57。

実施例5 N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-ブロモベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミドの調製



工程1. 2(R)-[(4-ブロモベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパン酸メチルエステルの調製

雰囲気温度のピリジンの12ml中のD-トリプトファンメチルエステル塩酸塩の1g(3.9mmol)に、4-ブロモベンゼンスルホニルクロリドの1g(3.9mmol)を添加する。黄色混合液を一晩撹拌させる。次いで、10%HClでそれを貯蔵し、何回かに分けて酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を10%HCl水溶液で洗浄し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶液を活性化チャコールで脱色し、白色固体の1.1g(65%)まで濃縮する。

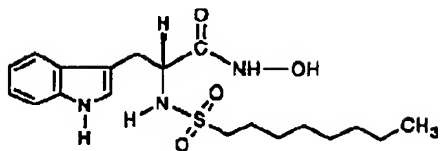
工程2. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-ブロモベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミドの調製

実施例1(工程2および3)に概説した一般的手法に従い、2(R)-[(4-ブロモベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパン酸メチルエステルで出発する以外は重要でない変形を施し、灰色がかった白色固体として表題化合物を得る。

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$ 10.7、8.86、8.29、7.41、7.34、7.28、7.24、7.03-6.98、6.88、3.78、2.90、2.70。IR (mul) cm^{-1} 2924、1665、1458、1161、741。MS (FAB) m/z 440、439、438、437、379、377、130。[α] $_D^{25}$ +6.1° (0.7、メタノール)。

実施例6 N-ヒドロキシ-2(R)-[(n-オクチルスルホニル)アミノ]-3-(3-

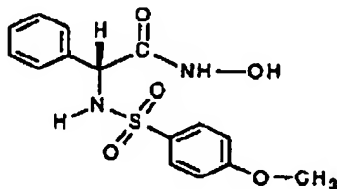
インドリル)-プロパンアミドの調製



実施例 7 (工程 1) に概説した一般的手法に従い、*n*-オクチルスルホニルクロリドで出発する以外は重要でない変形を施し、2(R)-[(*n*-オクチルスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパン酸メチルエステルを無色油として得る。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.28、7.57、7.35、7.19、7.12、7.05、5.0、4.44、3.72、3.32、3.24、2.73、1.65-1.50、1.29-1.15、0.88。

実施例 1 (工程 2～3) に概説した一般的手法に従い、2(R)-[(*n*-オクチルスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパン酸メチルエステルで出発する以外は重要でない変形を施し、ガラス状固体として表題化合物を得る。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.9、10.8、9.0、7.62、7.54、7.31、7.17、7.07、7.0、3.9、3.05-2.9、2.4、1.3-0.9、0.86。MS(EI)*m/z* : 395、334、174、157、130。[α]_D=+30° (0.8、エタノール)。

実施例 7 N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-2-フェニルアセトアミドの調製



工程 1. 2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-2-フェニル酢酸メチルエステルの調製

雰囲気温度のピリジンの 10 ml 中の (R)-フェニルグリジンメチルエステル(塩

酸塩 $[\alpha]_D = -111^\circ$ (1.34, 10% HCl 水溶液)の6 mmolに、4-メトキシベンゼンスルホニルクロリドの6.7 mmolを添加する。黄色混合液を一晚攪拌する。次いで、それを10% HCl 水溶液に注ぎ、何回かに分けて酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を10% HCl 水溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶液を固体の2 g (定量的収率)まで濃縮する。

工程2. 2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-2-フェニル酢酸の調製

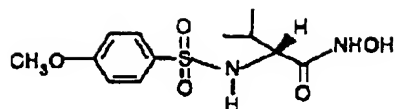
エタノールの15 ml中の2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-2-フェニル酢酸メチルエステルの3 mmolの懸濁液に、2.5 M水酸化ナトリウム水溶液の5 mlを添加する。固体懸濁物を溶解し、雰囲気温度にて一晚攪拌し、停止させる。得られた懸濁液を10% HCl 水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出し、ブラインを添加して相分離を促進する。有機相を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。それを濃縮して白色固体の0.95 g (定量的収率)を与える。

工程3. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-2-フェニルアセトアミドの調製

実施例1 (工程3)に概説した一般的手法に従い、2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-2-フェニル酢酸で出発する以外は重要でない変形を施し、白色固体として表題化合物を得る。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.85, 8.91, 8.44, 7.57, 7.23–7.16, 6.90, 4.78, 3.76. IR (mul) cm^{-1} 3261, 2924, 1639, 1596, 1453, 1333, 1263, 1157. MS (FAB) m/z : 337, 276, 150. $[\alpha]_D = -4.4^\circ$ (0.87, エタノール). $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ として計算値: C, 53.6; H, 4.79; N, 8.33. 測定値: C, 53.55; H, 4.84; N, 8.25.

実施例8 N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)-アミノ]-3-

メチルブタンアミドの調製



工程 1. N-ベンジルオキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-
-メチルブタンアミドの調製

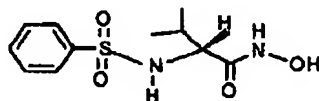
CH₂Cl₂(25 ml)中のN-(p-メトキシベンゼンスルホニル)-D-バリン(1.01 g, 3.53 mmol)の溶液に、所与の順序で次の試薬を添加する: HOB T(477 mg, 3.53 mmol)、4-メチルモルホリン(1.95 ml, 17.7 mmol)、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.69 mg, 10.6 mmol)およびEDC(880 mg, 4.59 mmol)。得られたスラリーを室温にて一晩(20時間)撹拌する。溶液を蒸留し、残留物質をシリカゲルクロマトグラフィー(SGの50 g, EtOAc)によって精製して、純粋でない固体の1.89 gを与え; 固体はEtOAc(150 ml)中で還元され、1 N HCl(3 × 50 ml) およびブライン(50 ml)で洗浄する。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して生成物の1.11 g(79%)を与える。熱EtOAc/ヘキサンから当該物質を再結晶して、白色固体として表題化合物779 mgを与える。mp 156–158 °C; [α]_D²⁵ = +11° (c 1.01, CHCl₃); IR(鉱油) 3252, 1657, 1596, 1502, 1445, 1354, 1328, 1306, 1266, 1165, 1160, 1146, 1096, 748, 671 cm⁻¹; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.56, 7.77, 7.36, 6.96, 5.22, 4.65–4.80, 3.84, 3.30–3.40, 1.90–2.05, 0.70–0.90。

工程 2 N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-
-メチルブタンアミドの調製

50% MeOH/EtOAc(30 ml)中の工程1の生成物であるN-ベンジルオキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミドの溶液をN₂で脱気し、ピアールマン(Pearlman's)触媒(160 mg)で処理

する。バルーンを経由して H_2 で置換する。3時間後、反応混合液をセライトを通して濾過し、過剰の $MeOH$ および $EtOAc$ で残留ケーキを洗浄する。濾液を濃縮して白色固体の620mgを与える。熱 $EtOAc/CH_2Cl_2$ およびヘキサンから当該物質を再結晶して、白色の結晶固体(mp 166~168℃)として表題化合物(345mg、56%)を与える。また、母液は付加的生成物の251mg(97%の総収率)を与える。 $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ$ (c 0.93, $DMSO$) ; IR(鉱油) 3269、1634、1599、1539、1497、1337、1310、1261、1162、1096、1025、845、804、674、629 cm^{-1} ; 1H NMR(300MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.51、8.81、7.65-7.85、7.69、7.05、3.83、3.20-3.30、1.65-1.80、0.60-0.90 ; MS(EI) m/z 302(M^+)、259、242、171、107、92、76 ; 分析値 : C、47.76 ; H、6.30 ; N、9.33 ; S、10.27。

実施例9 N-ヒドロキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミドの調製



工程1. (R)-[2-メチル-1-[(フェニルメトキシ)アミノ]カルボニル]プロピル]-カルバミン酸, 1,1-ジメチルエチルエステルの調製

N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-バリン(3.28g、15.1mmol)および CH_2Cl_2 (60ml)の溶液にCDI(2.45g、15.1mmol)を添加する。溶液を室温にて1時間攪拌する。ジイソプロピルエチルアミン(2.90ml、16.6mmol)およびO-ベンジルヒドロキシルアミン(2.64g) 16.5mmolを添加し、室温にて16時間攪拌する。溶液を濃縮し、 $EtOAc$ で希釈し、5% HCl (2×50ml)、 $NaHCO_3$ (50ml)およびブライン(50ml)で洗浄する。有機溶液を乾燥($MgSO_4$)し、濾過し、濃縮して粗く行われた白色固体と

して表題化合物 4.42 g (91%) を与える。

工程 2 D-2-アミノ-N-(ベンジルオキシ-3-メチルブチルアミド)の調製

0℃の工程1の生成物である(R)-[2-メチル-1-[(フェニルメトキシ)アミノ]カルボニル]プロピル]-カルバミン酸1,1-ジメチルエチルエステル(1.00 g、3.10 mmol)およびCH₂Cl₂ (10.0 ml)の溶液にTFA (8.0 ml)を添加する。溶液を0℃にて1時間攪拌し、濃縮する。基本的仕上げ(CH₂Cl₂、NaHCO₃、MgSO₄)は、粗く行われた白色固体として表題化合物 665 mg (96%) を与える。

工程 3 N-ベンジルオキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミドの調製

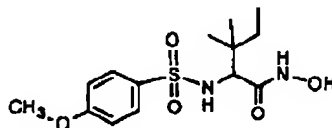
CH₂Cl₂ (20 ml)中の工程2の生成物であるD-2-アミノ-N-(ベンジルオキシ)-3-メチルブチルアミド(442 mg、1.99 mmol)およびフニッヒ塩基(Hunig's base、380 μl、2.18 mmol)の冷却(0℃)溶液にベンゼンスルホニルクロリド(280 μl、2.19 mmol)を添加する。0℃にて1時間後、溶液を室温まで暖める。反応混合液をCH₂Cl₂および飽和NaHCO₃間に分配する。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮する。所望の物質をCH₂Cl₂/MeOH/ペンタンから再結晶して、結晶固体として表題化合物 481 mg (67%) を与える。mp 163~165℃。

工程 4 N-ヒドロキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミドの調製

MeOH (10 ml)中のN-ベンジルオキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミド(100 mg、0.280 mmol)およびパールマン触媒(25 mg)の懸濁液を1気圧にて3時間水素化する。混合液をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮する。所望の物質をEtOAc/ペンタンから再結晶して、結晶固体として表題化合物 61 mg (80%) を与える。mp 154~155℃; IR (鉱油) 3268、2925、2954、2881、2855、1636、1449、1336、1165、694 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.53、8.83、7.98、7.76、7.50-7.65、3.

2.8、1.65-1.85、0.74、0.70; MS (EI) m/z 272; 分析値: C、48.37; H、6.07; N、10.14。

実施例10 N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチルペンタンアミドの調製



工程1. 2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチルペンタン酸の調製

2-アミノ-3,3-ジメチルペンタン酸ヒドロクロリド(1.63 g)、(JCS Chem. Comm. 11、830-1992)を乾燥THF(100 ml)中のジイソプロピルエチルアミン(3.6 g、3.1当量)を混合する。4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(1.86 g、1当量)を固体として添加する。得られた懸濁液にDMF(25 ml)を添加する。室温にて一晩攪拌した後、溶媒を真空中で除去する。残渣を酢酸エチル(200 ml)および1 N HCl(100 ml)間に分配する。有機相を分離し、水相を何回かに分けて酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を1 N HClで、次いでブラインで洗浄する。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下濃縮する。得られた粗生成物をDMSO溶液として逆相カラムに負荷する。カラムを段階的勾配(10%増加)を用いて溶出し、30%アセトニトリル/水で開始し、90%アセトニトリル/水で終了する。適当な画分の組合せは、表題化合物の116 mgを与える。

工程2. N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチルペンタンアミドの調製

工程1の生成物(0.116 g)、EDC塩酸塩(0.076 g、1.1当量)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.054 g、1.1当量)およびジイソプロピルアミン(0.143 g、3当量)をジクロロメタン(20 ml)を混合して、均一溶

液を与える。ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.051 g、2当量)を固体として添加する。DMF(3 ml)を添加してヒドロキシルアミン塩酸塩を溶解する。反応液を室温にて一晚攪拌させる。次いで、減圧下溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルおよび1 N HCl 間に分配する。合わせた有機相を分離し、酢酸エチルで再抽出する。合わせた有機層を乾燥(Mg SO₄)し、濾過し、減圧下濃縮する。粗生成物をDMSO溶液として逆相カラムに負荷する。カラムを20%アセトニトリル/水で開始し、10%増加で上昇させる段階的勾配で溶出する。適当な画分を組み合わせて、表題化合物の22 mgを与える。¹H NMR (DMSO, 300 MHz) δ: 10.4, 7.69–7.65, 7.43, 7.01–6.98, 3.80, 1.20–1.17, 0.77, 0.75, 0.69。

実施例 11 生物学的活性試験

阻害活性は、微粒子濃縮蛍光アッセイ (particle concentration fluorescence assay) を用いて *in vitro* にて1以上のMMP酵素(ストロメライシン、ゼラチナーゼおよびコラゲナーゼ)において評価される。阻害剤は、ストロメライシン、ゼラチナーゼまたはコラゲナーゼによって、基質の退化を防御するMMP酵素と結合する。基質は、そのフルオレセインおよびビオチン部位に結合した。次いで、完全な基質は、ビオチン部位を経由してアビジンコートした微粒子と結合する。微粒子を洗浄し、乾燥すれば、蛍光性基が微粒子に付着しているので蛍光性シグナルが生じる。阻害剤の存在なしで、基質はMMP酵素により退化し、フルオレセイン基を除去し、ゆえに蛍光性シグナルは検出できなくなる。DMSO中に試験化合物を所望の濃度に溶解し、次いで溶液をMMP緩衝液(50 mM トリス-HCl, pH 7.5; 150 mM NaCl; 0.02% NaN₃)で1:5で希釈する。各々の化合物の連続的な2倍希釈溶液を調製する。試験化合物の各プレート内に、濃縮され、活性化された酵素溶液を移し、混合液を室温で15分間インキュベートする。次いで、溶かされたMMP基質を全てのプレート内に加え、プレートを室温で暗く1~3時間インキュベートする。この時点で、基質混合液を0.1%アビジンコートしたポリスチレン微粒子と混合す

る。15分後、濾過およびビーズの洗浄に続いて、蛍光値を測定する。次いで、 K_i 値を計算する。本発明の化合物の阻害データを表1に示す。低い K_i 値を持つ化合物は、MMP阻害剤としてより効果的であると期待される。ストロメライシン、コラゲナーゼおよびゼラチナーゼに対して15 μ Mより小さい K_i を持つ化合物は、結合組織障害において治療効果を発揮するであろうことが期待される。

表 1
本発明の当該化合物のMMP阻害定数(K_i 、 μ M)

実例番号	ゼラチナーゼ K_i (μ M)	実例番号	ゼラチナーゼ K_i (μ M)
1	0.00781	2	0.0142
3	0.079	4	0.00723
5	0.0026	6	0.0121
7	0.0033	8	0.0091
9	0.082	10	0.098

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 97/18235

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07D209/20 A61K31/40 C07C311/29 C07C311/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 606 046 A (CIBA-GEIGY AG) 13 July 1994 cited in the application see claims ---	1,12
A	WO 95 35276 A (BRITISH BIOTECH PHARMACEUTICALS LTD) 28 December 1995 cited in the application see examples 5,11,14,15 ---	1,12
P,A	EP 0 757 984 A (ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 12 February 1997 * page 11, Table 1, examples 1,3,7 * ---	1,12
P,X	WO 97 27174 A (SHIONOGI & CO.,LTD.) 31 July 1997 * page 38-41: examples 9,12,26 ; page 53, example 72 * -----	1-4,12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 February 1998

Date of mailing of the international search report

05.03.98

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 3: 651 epo nl
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 97/18235

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5-11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claim(s) 5-11
is(are) directed to a method of treatment of the human/animal
body, the search has been carried out and based on the alleged
effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is
restricted to the invention first mentioned in the claims. It is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 97/18235

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 606046 A	13-07-94	US 5455258 A	03-10-95
		AT 159012 T	15-10-97
		AU 684255 B	11-12-97
		AU 5265593 A	04-05-95
		CA 2112779 A	07-07-94
		DE 69314456 D	13-11-97
		FI 940012 A	07-07-94
		HU 70536 A	30-10-95
		JP 6256293 A	13-09-94
		MX 9400276 A	29-07-94
		NO 940038 A,B.	07-07-94
		NZ 250517 A	26-10-95
		US 5506242 A	09-04-96
		US 5552419 A	03-09-96
		US 5646167 A	08-07-97
		US 5672615 A	30-09-97
		ZA 9400048 A	11-08-94
WO 9535276 A	28-12-95	AU 2746595 A	15-01-96
		AU 2746695 A	15-01-96
		CA 2193691 A	28-12-95
		CA 2193692 A	28-12-95
		EP 0766664 A	09-04-97
		EP 0766665 A	09-04-97
		FI 965153 A	20-12-96
		WO 9535275 A	28-12-95
		GB 2303850 A	05-03-97
		GB 2303629 A	26-02-97
EP 757984 A	12-02-97	JP 9104672 A	22-04-97
WO 9727174 A	31-07-97	AU 1319597 A	20-08-97

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	19/00	A 6 1 P	19/00
	27/02		27/02
	35/00		35/00
	43/00		43/00
C 0 7 C	311/19	C 0 7 C	311/19
	311/29		311/29
C 0 7 D	209/20	C 0 7 D	209/20
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW		
(72)発明者	ジェイコブセン, イー・ジョン アメリカ合衆国49080ミシガン州ブレイン ウェル、サウス・レイク・ドスター・ド ライブ74番		